

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-22047

⑤Int.Cl.	識別記号	序内整理番号	④公開 昭和61年(1986)1月30日
C 07 C 65/38		7144-4H	
A 61 K 31/165		7330-4C	
31/19		7330-4C	
31/235		7330-4C	
31/335		7330-4C	
31/655		6664-4C	
C 07 C 51/09		8318-4H	
69/76		7055-4H	
103/84		7144-4H	
105/00		8318-4H	
107/06		8318-4H	
C 07 D 303/38		6640-4C	審査請求 未請求 発明の数 3 (全 7 頁)

⑤発明の名称 安息香酸誘導体

② 特願 昭59-141194

㉙出願 昭59(1984)7月7日

⑦発明者 首藤 紘一 東京都目黒区東山2丁目25 三宿住宅6-102

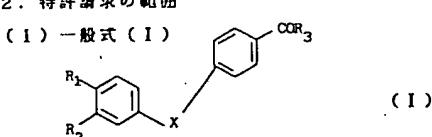
⑦出願人　首藤　紘一　東京都目黒区東山2丁目25 三宿住宅6-102

⑦代 理 人 弁理士 砂川 五郎 外1名

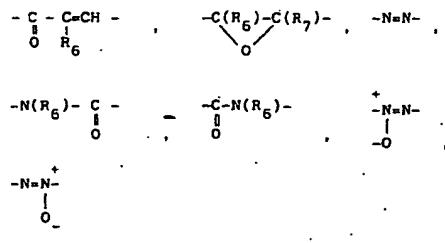
明細書の添付(内容に変更なし)

明細書

1. 発明の名称 女

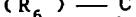


式中 R_1 及び R_2 は水素原子、低中級アルキールを示し、また両者が一緒になって5~8員環のシクロアルキール基を形成することができるが、双方が共に水素原子であってはならず、 R_3 は水酸基、低級アルコキシ基、 $-NR_4R_5$ 基（式中 R_4 と R_5 は水素原子又は低級アルキール基を示す）を意味し、Xは



を意味するで示される安息香酸誘導体

(2) (a) 一般式(I)の基Xが $-CO-C(R_6)$ 基を示す化合物を対応するアセトフェノン誘導体とテレフタルアルデヒド酸エステル又はその誘導体とを塩基の存在下縮合させることにより

(b) X が $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{R}_7)-\text{基}$

 を示す化合物を対応する X 基が
 $-\text{C}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{R}_7)-\text{基}$
 を示す化合物をエポキシ化剤を用いて酸化するこ
 とにより

(c) Xが- $N=N-$ 基である化合物は対応するアニリンの誘導体を酰胺媒の存在又は非存在下でパラニトロソ安息香酸エステルと縮合することに

(d) Xが $-N(O^-) = N -$ 基または $-N = N(O^-)$ 基である化合物は対応するフェニルヒドロキシアンミンとパラニトロソ安息香酸又はその誘導体とを(c)項におけると同様に組合させることにより

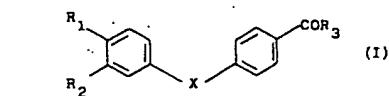
(e) X が $-N=N(O)$ - 基または $-N(O)$

ン房導体とバラヒドロキシアミノ安息香酸又はその誘導体と(c)項におけると同様に縮合させることにより

(f) Xが- $N(R_6)$ -C(=O)-基である化合物は対応するアニリン誘導体をテレフタール酸の反応性導体(疎ハロゲニド又はエステル等)でアシル化することにより

(g) Xが $-C(O)-N(R_6)$ である化合物はパラアミノ安息香酸又はその誘導体を、対応する安息香酸の反応性誘導体（酸ハロゲニド又はエステル等）で常法によりアシル化することにより製造し、

その様にして得られた化合物を所望により加水分解することを特徴とする一般式 (I)



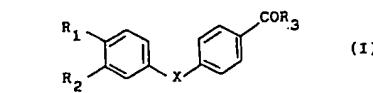
(式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6
及び R_7 は上記の意味を有する) で示される
安息香酸類導体の製造方法

(3) 一般式(I)で示される安息香酸誘導体を含有することを特徴とする癌細胞株に白血病細

で示される安息香酸誘導体等が薬理学的に価値有る化合物であつて、良性又は悪性の腫瘍の局所的又は全身的治療並びに上記疾患の予防に使用できることが報告せられている。それら化合物は、また、にきび、かいせん、その他の肥厚するか又は病理的に変化した角化を伴う皮膚病やアレルギー或は炎症性疾患の全身的又は局所的治療に適している。

発明の権威：

いま、一般式(I)



式中 R_1 及び R_2 は水素原子、低中級アルキールを示し、両者が一緒になってシクロアルキール基を形成することができるが、双方が共に水素原子であってはならず、 R_3 は水酸基、低級アルコキシ基、 $-N(R_6 R_7)$ 基（式中 R_6 と R_7 とは水素原子又は低級アルキール基を示す）をそして X は

胞の分化诱导剤

3. 発明の詳細な説明

発明の目的：

この発明は医薬として有用な新規な有機化合物を開発し治療界に提供しようとするものである。

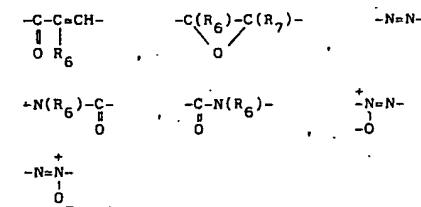
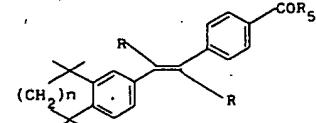
従来の技術：

癌治療法は外科的療法と直接或は間接に癌細胞を死滅させる化学療法とに大別することができるが、さらに第3の方法として癌細胞の分化を促し脱癌させるという興味深い方法が見出されている。

[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 2936 (1980),
J. Med. Chem. 25 1259 (1982), Blood 62 709 (1983);
3) 細胞工程, 2, No. 1, 2 (1983).]

此乃三箭牌公司 38-54-354 F. S. G.

14. 將許多開口縮小到 0.15~0.20 mm，並在多處開孔。

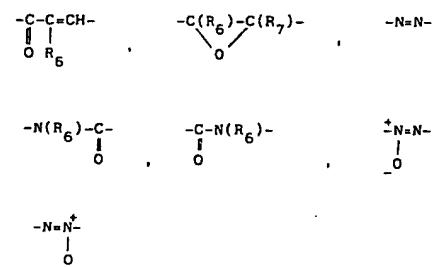


を意味する、で示される安息香酸誘導体が癌細胞特に白血病細胞の分化を形態的及び機能的に促進させる化合物であつて、上記の第3の方法による癌治療に使用出来ることが判った。

即ち、本発明の化合物について、ヒト急性前骨髓性白血病 HL 60 細胞を用いて多粒球への分化を核の形態及びニトロブルーテトラゾリウム (NBT) の還元能によって判定する癌細胞の分化誘導試験を行ったが、その方法は以下の通りである。HL-60 細胞を 5% 牛胎児血清を含む RPMI 1640 培地にて壁代培養し、対数増殖期の細胞が細胞数 3×10^4 / ml となるように同上培地で希釈調製し、次いで所定の濃度の被験薬物を加え、5 日間培養後に細胞を固定し、Wright-Giemsa 染色を行い、核の形態を判定する。

また、同様の処理によって得た細胞を遠心分離し一定細胞数になるように5%血清を含むRPMI培地で希釈し、200ngのTPAを加え、0.1%のNBTの存在下に20分37°Cで培養する。次いで黒く着色した細胞を検数計数し、NBT還元能のある細胞の割合を算出する。

本発明の化合物はX基により、安息香酸とアルキル置換フェニール基とが結合されていることを特徴としている。その際X基が



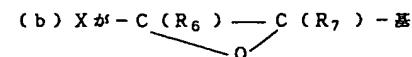
であって、R₁ 及びR₂ としては特に中程度の大きさを有するものが有利で、殊にイソプロピル基、ブチル基、シクロヘンチル基のもの及びR₁ 及びR₂ が一緒になって、5又は8員環状アルキル基

であるものが良い。これに反してR₁ 及びR₂ が共に、水素原子のものには殆ど効果が認められない。

R₆ 及びR₇ としては水素原子、メチル基が特に有効である。そして、R₃ は水酸基及びメトキシ基がよい。

本発明の一般式(I)で示される化合物は

(a) 一般式(I)の基Xが-CO-C(R₆)=CH-基を示す化合物を対応するアセトフェノン誘導体とテレフタルアルデヒド酸エステル又はその誘導体とを塩基の存在下縮合させることにより、



を示す化合物を対応するX基が



を示す化合物をエポキシ化剤を用いて酸化することにより

(c) Xが-N=N-基である化合物は対応するアニリンの誘導体を酸触媒の存在又は非存在下でパニトロソ安息香酸と縮合することにより

(d) Xが-N(O)=N-基または-N=N(O)-

基である化合物は

対応するフェニルヒドロキシアミンとパラニトロソ安息香酸又はその誘導体とを(c)項におけると同様に縮合させることにより

(e) Xが-N(O)=N-基または-N(O)=N-基である化合物は対応するニトロベンゼン誘導体とパラヒドロキシアミノ安息香酸又はその誘導体と(c)項におけると同様に縮合させることにより

(f) Xが-N(R₆)-C(O)-基である化合物は対応するアニリン誘導体をテレフタル酸の反応性誘導体(酸ハロゲニド又はエスチル等)でアシル化することにより

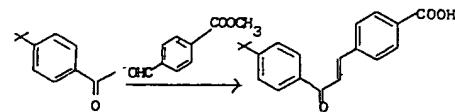
(g) Xが-C(O)-N(R₆)-である化合物はパラアミノ安息香酸又はその誘導体を、対応する安息香酸の反応性誘導体(酸ハロゲン又はエスチル等)で常法によりアシル化することにより製造し、

その様にして得られた化合物を所望により加水分解することにより製造することができる。

本発明の化合物(表1)につき前述のような方法により分化誘導試験を試みたところ、それら化合

物の活性の発現はれども10⁻⁶モル以下の濃度である。その中、特に強力なもの例えばR₁、R₂がエチル基、t-ブチル基、又は両者が一緒になって8員環状アルキル基を形成している化合物は表2から明らかなように10⁻⁸ないし10⁻¹⁰モルでも活性を示している。

実施例 1



1.78mg(1mmol)のp-tert.-ブチルアセトフェノンと18.4mg(1mmol)のテレフタルアルデヒド酸メチルエスチルとを8mlのエタノールに溶かし、1N苛性ソーダ10mlを加えて一晩室温で搅拌する。反応終了後、反応液を稀塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。抽出液をpHが7になるまで水で洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水、溶媒を留去して(I)式(R₁=t-ブチル; R₂=H、X=COCH=CH-; R₃=OH)なる

る目的化合物を得る。融点245~246°C (收率75.2%)

分析結果 $C_{20}H_{20}O_3$

計算値(%) C: 77.80, H: 6.54

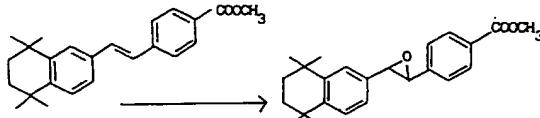
実験値(%) C: 77.82, H: 6.43

上記の様にして得られたカルボン酸にメタノール中でジアゾメタンのエーテル溶液を加えることにより、メチルエステルが定量的に得られた。

融点 119~120.5°C

同様にして、式(I)中 R_1 と R_2 とが $-C(CH_3)_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ で示され、X は $-CO-CH=CH-$ 基で、 R_3 が OH 及び OCH_3 である化合物を得ることができた。

実施例 2



100 mg (0.287 mmol) の p -[$(E$)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラ

メチル-2-ナフチル]エテニル]安息香酸メチルエステルを 5 ml のクロロホルムに溶かし、50 mg (0.289 mmol) の m -クロル過安息香酸をクロロホルムに溶かした溶液に加えて 2 時間還流する。原料消失後、反応液を冷却して不溶物を滤去し、1 N 硝酸ソーダ水溶液、1 N 鹽酸ソーダ水溶液及び飽和食塩水で順次洗った後、無水硫酸ソーダで脱水し溶媒を留去すれば、エポキシ体 (I) 式 (R_1 と R_2 は $-C(CH_3)_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ で X は $-CH_2-CH-$ 基、 R_3 = OCH_3) が得られる。融点 183~188°C (收率 82.0%)

このエポキシ体 (エステル) をエタノール中 1 N 可溶ソーダで加水分解し塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去し酢酸エチルから再結することにより対応するカルボン酸を得た。

融点 215~218°C

元素分析: $C_{23}H_{26}O_3$ として

計算値(%) C: 78.82, H: 7.48

実験値(%) C: 79.03, H: 7.74

実施例 3

5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリン (1.2g) を、硫酸中で硝酸-硫酸によりニトロ化することにより、2-ニトロ誘導体を得た。mp. 71~72°C (0.9 g、メタノールから再結晶)。このニトロ体をアルコール中 $Pd-C$ を触媒として接触還元し、2-アミノ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリンを得た。mp. 72~73°C (ヘキサンから再結晶)。

このアミノ体 (0.2 g) を酢酸 (10 ml) に溶かし、トリクロル酢酸 (0.1 g) を加え、小過剰の 4-ニトロソ安息香酸メチルエステルを混合し、室温下 2 時間放置する。メタノールを留去し、メタノールから再結晶することにより、融点 118.5~119.5°C のアゾ化合物 (R_1 、 R_2 = $-C(CH_3)_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ 、 R_3 = OCH_3 、X = $-N=N-$) 0.32 g を得る。

元素分析 $C_{22}H_{25}N_2O_2$

計算値 C: 75.40, H: 7.48, N: 7.99

実験値 C: 75.28, H: 7.29, N: 7.81

上記のアゾ化合物をメタノール中、1 N の苛性ソーダで加水分解し、例 2 と同様に、あと処理することにより対応するカルボン酸を得ることが出来た。融点 287~288°C

実施例 4

実施例 3 で得られたニトロ体 (100 mg) を、含水テトラヒドロフラン (30 ml) に溶かし、アルミニウムマルガム (アルミホイル 300 mg と $HgCl_2$ 5% 水溶液 30 ml から作る) により還元し、対応するヒドロキシルアミン誘導体を得る。これを精製することなしに、少過剰の p -ニトロ安息香酸メチルエステルと反応させて、アゾキシ誘導体 (R_1 、 R_2 = $-C(CH_3)_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ 、 R_3 = OCH_3 、X = $-N=N-$ (O) -) を得る。mp. 114~115°C (ヘキサンから再結晶)。MASS: $M^+ = 366$

実施例 5

実施例 3 により得られた 2-アミノ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリン (1 mmol) とテレフタル酸クロ

リドモノメチルエステル(1.1 mmol)とをビリジン中常温で反応させる、定量的收率で、一般式(I) ($R_1, R_2 = -C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $X = NH-CO-$ 、 $R = OCH_3$)で示される化合物が得られた。

融点211~212°C(メチレンクロロドヘキサンから再結晶)。

このものをメタノールに溶かし、1N苛性ソーダにより温湯で2時間反応させ、稀塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結し、mp.

205.5~208.5°Cの(I)式中($R_1 = -C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $X = NH-CO-$ 、 $R_3 = OH$)で示される、テレタル酸アミド誘導体を得た。

実施例 6

3, 4-ジエチル安息香酸クロリド(1.1 mmol)と4-アミノ安息香酸メチルエステル(1 mmol)と無水ビリジン10ml中、室温で5時間反応させる。水を加えてクロロホルムで抽出し、稀塩酸、ついで水で洗いクロロホルムを留去する。生成物

をメタノールから再結晶し、(I)式($R_1 = Et$ 、 $X = -CO-NH-$ 、 $R = OCH_3$)mp. 162~165°Cを得る。收率定量的。

同様にして次表の化合物が合成された。表中合成法の欄のa)~f)の記号はそれぞれ特許請求の範囲1中に記載の合成方法a)~f)がその合成に使用されたことを示している。

表 1
R₁ R₂ R₃ X 分析値 開点、 °C 合成法

R ₁	R ₂	R ₃	X	分析値	開点、 °C	合成法
t-Bu	H	OH	-CO-CH=CH-	C ₂₀ H ₂₀ O ₃	245-246	a
"	"	OCH ₃	"	C ₂₁ H ₂₂ O ₃	119-120.5	a
-(CH ₃) ₂ CH ₂	-(CH ₃) ₂ CH ₂	OH	"	C ₂₄ H ₂₆ O ₃	203-204	a
"	0-n-Bu	OCH ₃	"	C ₂₅ H ₂₈ O ₃	93.5-94	a
"	NH ₂	"	"	C ₂₆ H ₂₄ O ₃	128-129.5	a
"	OCH ₃	"	-C(=CH-)	C ₂₄ H ₂₇ N ₂	208.5-209	a
"	OCH ₃	"	-C(=CH-)	C ₂₅ H ₃₀ O ₃	137.5-139	b
"	OCH ₃	"	-C(=CH-)	C ₂₄ H ₂₈ O ₃	163-166	b
H	CH ₃	OCH ₃	"	C ₂₃ H ₂₆ O ₃	215-216	b
H	"	OH	"	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	199-200.5	b
1-Pr	t-Bu	OH	"	C ₂₃ H ₂₈ O ₃	112-113	b
Et	Et	OCH ₃	"	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ N ₂	44-44.5	c
"	"	OH	"	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ N ₂	amorph	c
-(CH ₃) ₂ CH ₂	-(CH ₃) ₂ CH ₂	OCH ₃	"	C ₂₂ H ₂₆ O ₂ N ₂	118.5-119.5	c
"	OH	"	"	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂	287-288	c
H	t-Bu	OCH ₃	"	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ N ₂	104-105	c
-(CH ₃) ₂ CH ₂	-(CH ₃) ₂ CH ₂	OCH ₃	-NH-	C ₂₂ H ₂₆ O ₃ N ₂	114-115	d, e
"	"	"	-NH-CO-	C ₂₃ H ₂₇ O ₃ N	211-212	f
Et	Et	OCH ₃	"	C ₂₂ H ₂₅ O ₃ N	205.5-206.5	f
t-Bu	H	"	"	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N	122-123	f
1-Pr	H	"	"	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N	182-183	f
-(CH ₃) ₂ CH ₂	-(CH ₃) ₂ CH ₂	OCH ₃	-NH-CO-	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N	145-146	f
"	"	"	"	C ₂₄ H ₂₉ O ₃ N	117-118	f
Et	Et	OCH ₃	-CO-NH-	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N	162-165	g
Et	Et	OH	-C(=CH-)	C ₂₀ H ₂₂ O ₃	146-148	b
t-Bu	H	OH	CH ₃ O	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	207-207.5	b
H	t-Bu	OCH ₃	-NH-CO-	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N	143.5-145	f
H	C ₂ H ₉	"	"	C ₂₀ H ₂₁ O ₃ N	amorph	f

表 2

化合物	温度	前骨髓球	骨髓球	好中球(分葉及び桿状)	NBT還元能(%)
R₁	R₂	R₃	X	(%)	(%)
コントロール	-			98 2 0	1
t-Bu H OH -CO-CH ₂ -CH ₂ -	10 ⁻⁹	46	48	6	68
Et Et OCH ₃ "	10 ⁻⁸	38	54	8	72
-(CH ₃) ₂ CCH ₂ OH "	10 ⁻¹⁰	2	88	12	95
-(CH ₃) ₂ CCH ₂ OCH ₃ "	10 ⁻⁹	5	91	4	97
H t-Bu " -CH-CH-	10 ⁻⁸	20	69	9	70
-(CH ₃) ₂ CCH ₂ " "	10 ⁻⁸	19	63	18	78
-(CH ₃) ₂ CCH ₂ " -C-CH-	10 ⁻⁸	12	79	9	81
" " -N=N-	10 ⁻⁹	41	49	10	60
i-Pr -Pr OH -N=N-	10 ⁻⁸	38	50	11	55
-(CH ₃) ₂ CCH ₂ " -N=N-	10 ⁻⁸	40	53	7	70
" OH -NH-CO-	10 ⁻¹⁰	3	78	19	98
" OCH ₃ "	10 ⁻⁹	3	85	12	97

手続補正書(自発)

昭和59年9月19日

特許庁長官 志賀 学殿



1. 事件の表示

昭和59年特許願第141194号

2. 発明の名称

安息香酸誘導体



3. 補正をする者

事件との関係: 特許出願人

住所 東京都目黒区東山2-25 三宿住宅6-102

氏名 首藤 純一

4. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

電話 (402) 9088

氏名 弁理士(8334)砂川 五郎



住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 弁理士(8403)砂川 篤里

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



6. 補正の内容

(1) 表1の最後に別紙の表を追加する。

(2) 明細書第14頁の7行目に「(R₁, R₂...)」とあるを「(R₁, R₂...)」と訂正し、同8行目に
「R₁ = OCH₃」とあるを「R₃ = OCH₃」と
訂正する。

(3) 同第5頁5行の「-NR₆R₇基(式中R₆とR₇とは)」を「-NR₄R₅基(式中R₄とR₅とは)」と訂正し、同頁8行及び同第1頁下より4行目に統けて、それぞれ行を改めて、「(式中R₆とR₇とは水素または低級アルキル基を示す)」を挿入する。

(4) 明細書の末頁の表2に「-CO-CH₂=CH₂」とあるを、「-CO-CH=CH-」と訂正する。

R ₁	R ₂	R ₃	X	分析値	融点	合成法
-(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₂		OH	-C-C- CH ₃ O	C ₂₄ H ₂₈ O ₃	202.5-203.5	b
-(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₂			-C-CH=CH-	C ₂₀ H ₂₀ O ₃	178.5-180	a
i-Pr	i-Pr	OH	"	C ₂₂ H ₂₄ O ₃	197.5-199	a
Et	Et	OH	-NH-C- O	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ · ₁ H ₂ O	259.5-260.5	f
i-Pr	H	OH	"	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	> 300	f
H	i-Pr	OH	"	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	103.5-105	f
"	"	OCH ₃	"	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	104-106	f
H	tBu	OH	"	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	Amorph	f
i-Pr	i-Pr	OH	"	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃	220.5-221.5	f
"	"	OCH ₃	"	C ₂₁ H ₂₅ NO ₃	137.5-138	f
H	cyclo hexyl-	OH	"	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	237-237.5	f
"	"	OCH ₃	"	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	157-158	f
H	Et	OH	-N=N-	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	191.5-192	c
i-Pr	H	OH	"	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	266.5-268.5	c
H	i-Pr	OH	"	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	186.5-188.5	c
H	tBu	OH	"	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	245-246	c
i-Pr	i-Pr	OH	"	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	230.5-232	c
H	cyclo hexyl-	OH	"	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	248-248.5	c
-(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₂		OH	-NH-C- O	C ₂₃ H ₂₇ NO ₃	206-207	g
-(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₂						

手続補正書(方式)

昭和59年11月9日

特許庁長官 志賀 学殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第141194号



2. 発明の名称

安息香酸誘導体

3. 補正をする者

事件との関係: 特許出願人

住所 東京都目黒区東山2-25 三宿住宅6-102

氏名 首藤 純一

4. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

電話 (402) 9088



氏名 弁理士(6334)砂川 五郎

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 弁理士(6403)砂川 萬里



5. 補正命令の日付

昭和59年10月9日(発送日: 昭和59年10月30日)



6. 補正の対象

明細書

7. 補正の内容

(1) 原明書に最初に添付した明細書の添書・別紙のうち
(内容に変更なし)